ÜBER DIE EINFÜHRUNG EINES NEUEN TRICHOMONAZIDUMS

CP-12,574 im einfachen Blindversuch gegen Metronidazol (Clont^{R})

Rolf Hilgart

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546015_0076

Aus der I. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. J. Zander

ÜBER DIE EINFÜHRUNG EINES NEUEN TRICHOMONAZIDUMS

CP-12,574 im einfachen Blind-versuch gegen Metronidazol (Clont^{R})

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgelegt

von
Rolf Hilgart aus Breslau

München 1971

Mit Genehmigung des Referenten

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Referent: Privatdozent Dr. Hans Ludwig

Korreferent: Prof. Dr. J. Zander

Dekan: Prof. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Oktober 1971

MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT

I N H A L T S A N G A B E

		Seite
I.	GESCHICHTE DER TRICHOMONADEN	1
II.	BIOLOGIE DER TRICHOMONADEN	1
III.	DIE KLINISCHEN ERSCHEINUNGEN DER TRICHOMONIASIS UROGENITALIS BEI DER FRAU	2
IV.	THERAPIE DER TRICHOMONIASIS MIT ÄLTEREN TRICHOMONAZIDA	5
V.	CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE VON METRONIDAZOL (Clont^{R})	7
VI.	ÜBER DIE EINFÜHRUNG EINES NEUEN TRICHOMONAZIDUMS	8
VII.	CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE VON CP - 12, 574	9
VIII.	UNTERSUCHUNGSMATERIAL UND UNTERSUCHUNGSTECHNIK	11
IX.	ÜBER DIE DURCHFÜHRUNG DER BEHANDLUNG	12
X.	KASUISTIK	14
XI.	DISKUSSION	29
XII.	ZUSAMMENFASSUNG	34
XIII.	LITERATUR	35

I. GESCHICHTE

Die Trichomonaden wurden 1836 von Dr. Alfred Donné (7) in Paris entdeckt und unter dem Namen Trico-monas vorgestellt.

1838 verbesserte Ehrenberg (10) den Namen des Flagellaten zu Trichomonas vaginalis. Nachdem schon im vorigen Jahrhundert die Frage um die Pathogenität des Erregers auftauchte, kam es zum wissenschaftlichen Streit, als Hoehne (18) 1916 "Trichomonas vaginalis als häufigen Erreger einer Colpitis purulenta" beschrieb (Rodecurt, 36).

Die erste Trichomonaden-Monographie wurde von Trussell (44) 1947 veröffentlicht.

1957 fand in Reims das erste Symposium über die Trichomoniasis statt. Er stand unter dem Thema:"Les Infestations A Trichomonas". Das Ergebnis dieses Symposiums wandelte den Begriff Trichomonas vaginalis, zu dem des Trichomonas urogenitalis (Feo, 12).

II. PARASITOLOGIE

Die Trichomonaden gehören zur Familie Trichomonadiaceae, zur Klasse Flagellatae und zum Stamm der Protozoae. Es handelt sich um einkernige, einzellige Parasiten, ohne Chlorophyll. Sie besitzen ein Plasmaskelett und 3-5 Vordergeisseln (Reploh, 34). Eine der Geisseln verläuft zum hinteren Ende des Flagellaten in einer undulierenden Membran. In der Bewegung bietet diese ein charakteristisches Bild. Sie gleich einem rotierenden Zahnrad und kann dadurch in lebendem Zustand von anderen Flagellaten unterschieden werden (Dyroff, 9).

Trichomonas urogenitalis ist 13 - 15 µ lang, die Breite beträgt etwa 10 µ, doch sind kleinere und größere Formen beobachtet worden. Die Dauerformen besitzen keine Geisseln. Neben Trichomonas urogenitalis sind beim Menschen im Darm noch Trichomonas fecalis, im Mund Trichomonas buccalis festgestellt worden.

III. DIE KLINISCHEN ERSCHEINUNGEN DER TRICHOMONIASIS UROGENITALIS BEI DER FRAU

Die Beschreibung der Trichomoniasis als klassische "Colpitis purulenta" geht auf Hoehne (18) 1916 zurück. Er sah die Vagina und den weiblichen Harntrakt als Sitz des Flagellaten an. In den darauffolgenden Jahren entdeckten andere Autoren die Parasiten in den paraurethralen Gängen und den Bartholin'schen Drüsen (Gurnee 15).

Die Amerikaner Bland, Wenrich und Goldstein (5) fanden eine Mitbeteiligung der großen und kleinen Labien, des Introitus vaginae, des Orificium externum urethrae und der Vulva.

Nach Bauer (1) ist die Vagina prozentual am häufigsten infiziert (95 %).

Die Kardinalsymptome der Trichomonadenkolpitis sind nach Hoehne (18) das reichlich abgesonderte, dünneitrige, gelblich-schaumige Vaginalsekret und der Pruritus. Sekretmenge und Eiterkörperchengehalt laufen parallel der Trichomonadenzahl.

Der übelriechende Fluor zwingt die Patientinnen zu häufigem Wäschewechsel. Außerdem klagen die Erkrankten oft über Blasenbeschwerden, die häufig jahrelang therapieresistent bestehen. Manche Infizierte geben Schmerzen in der Adnexgegend im Sinne einer Adnexitis an. Neben Fluor und Pruritus findet man häufig noch Metrorhagie, Menstruationsbeschwerden und gelegentlich eine Dyspareunie.

Perez (28) teilt die Trichomonadeninfektion in drei Formen ein:

1. Typische Vaginitis nach Hoehne (akute Form von Perez)
2. Übergangsform (subakute Form von Perez)
3. unscheinbare Form (chronische Form von Perez)

Nach Perez zeigen 1 % der Trichomonaden-Infizierten keine klinischen Symptome und können als gesunde Trichomonas-Trägerinnen angesehen werden.

Auf dem Symposium in Paris 1957 stellte Filho (13) folgende Statistik über die Beschwerden von 90 Patientinnen vor, verursacht durch Trichomonas vaginalis:

a) starker Ausfluß	48,89 %)	
b) mittelstarker Ausfluß	41,11 %)	97,78 %
c) gelegentlich Ausfluß	7,78 %)	
d) Juckreiz	36,67 %	
e) Metrorrhagie und Menstruationsbeschwerden	28,67 %	

Holtorff (20) stellte den typischen Trichomonadenfluor bei nur 33 % der Infizierten fest.

Bei 100 infizierten Frauen fand Bedoya (3) dagegen 87mal als Kardinalsymptom den weißen schäumenden Ausfluß.

Die gelegentlich diagnostizierte Dyspareunie geht nach Bernard (4) auf eine Hyperaesthesie der Vulva zurück.

Gaudefroy (14) stellt 5 atypische Formen der Trichomonadeninfektion der klassischen Verlaufsform entgegen:

a) die pseudochirurgische: die Patientinnen werden aus einer falschen Diagnosestellung heraus operiert,
b) die hämorrhagische Form: bei älteren Frauen mit Östrogenmangel,
c) die pseudosalpingitische Form: durch Ascension der Trichomonaden in die Tuben bedingt,
d) die venerische Form: die Frau erscheint gesund, der Partner leidet an einer Trichomonaden-Urethritis,
e) die pseudocanceröse Form: bei älteren Frauen in der Postmenopause auftretende Kontaktblutungen post cohabitationem, bedingt durch die Trichomonas-Infektion.

Überleitend von der zuletzt genannten pseudocancerösen Form der Trichomonaden-Infektion sehen Michalzik (25) und andere (8, 41, 43) den chronischen Trichomonadeninfekt als eine der Ursachen zur Entstehung des Portiocarcinoms. Vor allem bei einer gleichzeitigen Portioerosion ist im Hinblick auf den ständigen Reiz eine maligne Entartung nicht ausgeschlossen.

Sterilität, als Folge von Trichomoniasis urogenitalis ist beobachtet worden (19, 23, 36).

Nach Martius (25) handelt es sich bei der Trichomoniasis wahrscheinlich um einen sekundären Schmarotzer, der sich bei der Kohabitation oder sekundär vom Darm aus in der Vagina ansiedelt.

In der Frage zum Infektionsmodus wird die Trichomoniasis heute von vielen Autoren als echte Geschlechtskrankheit angesehen, da sie sich in ihren pathologischen Auswirkungen im Urogenitalsystem abspielt und in der Hauptsache durch sexuellen Kontakt übertragen wird (30).

Peter (29) hält die Möglichkeit einer extragenitalen Ansteckung für sehr selten gegeben, da die Trichomonas urogenitalis gegen Sonnenbestrahlung, Kälte und Temperaturen über 40 Grad Celsius sehr empfindlich ist. Andere Autoren (1, 3, 39) lehnen Ansteckung durch unsaubere Toiletten, Wäsche und ähnliches grundsätzlich ab.

Die Erkrankung betrifft vorwiegend Frauen im geschlechtsreifen Alter, doch werden auch nach der Menopause Trichomonaden nachgewiesen. Im atypischen Epithel der Greisin gedeihen die Parasiten nicht mehr. Bei virgines intactae wurden die Erreger wiederholt nachgewiesen; Bedoya (3) konnte in allen 5 Fällen von intaktem Hymen bei hartnäckiger Befragung sexuelle Berührungen und coitus ante portas eruieren.

Die Wahrscheinlichkeit einer Reinfektion der geheilten Patientin durch den nicht mitbehandelten Partner lassen die Trichomoniasis zu einem wichtigen sozialen Problem werden. Bedoya (3) ist der Überzeugung bei jedem Partner einer trichomonaspositiven Frau ebenfalls Trichomonaden zu finden (76 % direkt, 24 % anamnestisch).

Die Mitbehandlung des Partners war bis vor einem Jahrzehnt vom Aufwand her gesehen eine schwierige Aufgabe, sie ist auch seit der Einführung moderner Trichomonazida wie Metronidazol (Clont^{R}) als obligat anzusehen.

IV. DIE THERAPIE DER TRICHOMONIASIS MIT ÄLTEREN TRICHOMONAZIDA

Vor der Einführung von Metronidazol (Clont^{R}) wurden zur Behandlung der Trichomoniasis bereits über 200 Chemikalien angewandt, sei es als einfaches Desinficiens oder als Kombinationspräparat gegen die Folgen der Krankheit (Holtorff 20).

Von den vielen Substanzen, die den Parasiten angreifen, seien genannt (Trussell 44):

einfache Desinficentia und adstringierende Substanzen:

Wasserstoffperoxyd

Natriumkarbonat (Soda)

Natriumtetraborat (Borax)

Sapo kalinus (Schmierseife)

Zinkchlorid

Zephirol

Trichomonazida auf der Basis von:

Jod: Tinktur
Yatren^{R} (7-Jod-8Oxy-chinolin-5-sulfosäure)
Vioform^{R} (Jodchloroxychinolin, 32)

Arsen: Acetarsol
Spirocid^{R} (4-oxy-3-azetylamino-phenylarsinsäure, 44)

Quecksilber: als Nitrat und Oxycyanat

Antiobiotika: Terramycin
Gramicidin
Tetracycline
Paromomycin (Spitzbart 40)

spezifische Trichomonazida:

Tricofuron^{R} = N-5-nitro-2-furfurylido-3-amino-2-oxazolidin (Schwartz 38)

Thritheon = ANT = 2-acetylamino-5-nitrothiazol (Cuckler 6)

Bei den beiden letztgenannten Substanzen fällt die chemische Verwandtschaft mit Metronidazol auf, nämlich eine 5-Nitro-Gruppe an einem heterocyclischen Fünferring.

kannte, folgende Grundlagen zur rationellen Behandlung der Trichomoniasis auf:

1. Zielsetzung ist die sichere Abtötung der Trichomonaden im gesamten Scheidengebiet.
2. Durch die Dauerwirkung eines in bestimmten Zeitabständen auf die Scheidenschleimhaut gebrachten und auf längere Zeit auf ihr haftenden Mittels die Neuansiedlung von Trichomonaden zu verhüten.

Bis zur Einführung von Metronidazol (Clont^{R}) als orales Trichomonazidums galt dieses Prinzip der Kontaktbehandlung als rationellste Therapie und wurde mit fast allen herkömmlichen Mitteln erreicht. Zuerst wurde die Vagina mit einem Desinficiens gereinigt und dann mit Lactose oder Kaolin ausgetrocknet. Darauf wurde ein Depot schwerlöslicher Substanzen errichtet, um das Scheidenmilieu längere Zeit beeinflussen zu können.

Hoehne gab Boraxglycerin oder stark alkalische Soda als derartige Mittel zum Bedecken der Scheidenwände an.

Andere Autoren (Peter 29) bevorzugten Vaginaltabletten mit 60 % Sulfonamid (Sulfathiazol) zur Zerstörung der Begleitflora und 10 % einer spezifisch trichomonaziden Mischung zum Beispiel Yatren^{R} und Vioform^{R}, dazu 5 % Borsäure gegen Hefepilze und 10 % Lactose zur Förderung der Döderleinbazillen, 15 % Talcum als Grundlage.

Nach diesen Angaben setzten sich Arzneimittel wie Viozol^{R} (Ciba) und Tricolpon^{R} (Organon) zusammen.

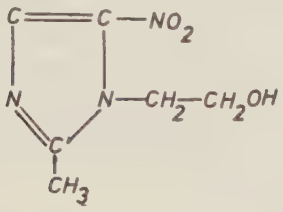
Die Behandlung der Trichomoniasis war bis zur Einführung von Metronidazol (Clont^{R}) schwierig und langwierig durch den andauernden Nachschub der Parasiten aus extravaginalen Lokalisationen. Die Mitbehandlung der Urethra ist erforderlich, da ihre Besiedlung mit Trichomonaden für die dauernden Rezidive verantwortlich zu machen ist.

Neben der medikamentösen Behandlung wurde die Vermeidung von Alkoholexcessen, Kohabitationsverbot während der Behandlung, häufiger Wäschewechsel und Mitbehandlung des Partners angeordnet.

Der große Umschwung in der Therapie der Trichomoniasis wurde durch das oral wirksame Metronidazol (Clont^{R}) eingeleitet (2, 21, 27, 31, 35, 37).

V. CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE VON METRONIDAZOL (Clont^{R})

Bei dieser Substanz handelt es sich um ein Imidazolderivat folgender Zusammensetzung:



Formel:

1-ß (Hydroxyäthyl)-
2-methyl-
5-nitroimidazol

Das Metronidazol besitzt einen Schmelzpunkt von 159° C und kristallisiert weiß. Seine Löslichkeit bie 20° C in 100 ml Lösungsmittel beträgt: in Wasser 1,0 g, in Äthanol 0,5 g, in Äther und Chloroform weniger als 0,5 g.

Eine trichomonazide Wirkung besteht noch bei einer Verdünnung von 1 : 400 000, wie die Testung in Kulturröhrchen zeigte. Die Substanz übt ihre trichomonazide Wirkung lokal und auf dem Blutwege aus.

Metronidazol wirkt nur auf Trichomonaden und zwar liegt die minimale Hemmkonzentration bei 10 mg/kg Körpergewicht im Tierversuch.

Bei oraler Applikation wird Metronidazol (Clont^{R}) rasch resorbiert und erreicht nach drei Stunden im Serum sein Wirkungsmaximum. Versuche an Rattenweibchen, die das Mittel 40 Tage lang erhielten, zeigten, daß die Fruchtbarkeit nicht beeinflußt wird. Rattenböcke wurden 10 Tage lang behandelt. Die Paarung der Tiere erfolgte jeweils mit einem unbehandelten Partner.

Metronidazol wird als Clont^{R} von der Firma Bayer/Leverkusen in Tabletten zur oralen und als Styli zur vaginalen Applikation angeboten.

Die Vaginaltabletten enthalten 100 mg der Substanz, 1 O.P. zu 6 Stück.

Die Tabletten zur oralen Applikation enthalten 0,25 g je Tablette, 1 O.P. zu 12 Stück.

VI. ÜBER DIE EINFÜHRUNG EINES NEUEN TRICHOMONAZIDUMS (CP - 12, 574)

Wie bereits erwähnt, ist die Zahl der Medikamente, die bisher zur Behandlung einer Trichomonadeninfektion empfohlen wurde, kaum noch zu übersehen (44). Immer wieder tauchen in der Literatur neue Präparate auf.

Ein für die Therapie der Trichomonaden sinnvolles Medikament muß optimal in der Scheide wirken, vor allem aber eine gute Wirksankeit im Urin erzielen, das heißt es muß nicht nur vaginal, sondern auch oral applizierbar sein (Spitzbart 40).

Dieser Forderung entsprach bis heute (1969) nur das Imidazolderivat Metronidazol. Die primäre Heilungsquote wird von vielen Autoren bei einem größeren Krankengut bis zu 98 % angegeben (17, 30, 37).

Fegerl (11) berichtet über 39 therapieresistente Fälle bei einem Krankengut von 1970 Patientinnen (98 % Heilung).

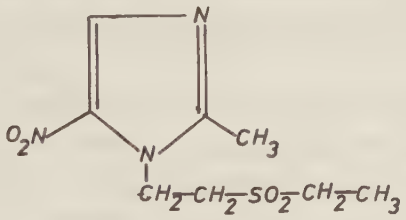
Nach Korte (22) sind Behandlungsversager bei Clont^{R} im wesentlichen darauf zurückzuführen, daß die Infektionsmechanismen nicht genügend berücksichtigt werden. Die sorgfältig behandelte Frau kann von ihrem Partner reinfiziert werden, auch wenn dieser mitbehandelt wurde, da die Inkubationszeit für die neue Infektion nur 4-12 Tage beträgt. Prätorius (30) dagegen nimmt an, daß die Rolle des Mannes bei Trichomonasrezidiven im allgemeinen überschätzt würde. Die Schleimhaut des männlichen Urogenitaltrakts neigte bezüglich der Trichomonasinfektion zur Selbstheilung, so daß die Zeit für die Behandlung der Frau (im allgemeinen 1 Woche) ausreichte, um den Mann in der Rolle des Reinfektors einzuschränken. Praetorius berichtet aus seinem Krankengut nur über 2 echte Rezidive; beide Frauen hatten über Monate keinen sexuellen Kontakt mit einem männlichen Partner. Hirsch (17) führt die hohe Heilungsquote von 98 % bei einem Krankengut von 60 Patientinnen auf die strikte Isolierung der Patientinnen durch stationäre Behandlung zurück.

Trotzdem das Metronidazol diese Vorzüge hat, ist man um immer neue trichomonazide Arzneimittel bemüht. Der Sinn dieser Arbeit besteht darin

aufzuzeigen, ob eine neue trichomonazide Substanz, das CP - 12, 574 der Firma Pfizer/Karlsruhe, eine gleichgute oder bessere Wirksamkeit als das Metronidazol besitzt. Nach den Angaben der Firma soll CP - 12, 574 eine raschere Wirksamkeit zeigen, so daß mit einer kürzeren Behandlungszeit gerechnet werden kann; auch die Dosierung soll wesentlich niedriger liegen.

VII. CHEMIE UND PHARMAKOLOGIE VON CP - 12, 574

Es handelt sich um ein Imidazolylderivat mit der Strukturformel:



Chemische Bezeichnung: Äthyl [2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl) äthyl] sulfon

Summenformel: $C_8H_{13}N_3O_4S$ Molekulargewicht: 247

Die Aktivität in Modellinfektionen ist bei CP - 12, 574 auf Gewichtsbasis achtmal größer, als die von Metronidazol.

In vivo-Untersuchungen bei Mäusen zeigten, daß 12,5 mg/kg CP - 12, 574 zu einer 100 %igen Heilung führten. Dagegen ist zu einer 100 %igen Heilung mit Metronidazol eine Dosis von 100 mg/kg erforderlich.

Die minimalste Hemmdosis von CP - 12, 574 und Metronidazol betrug 2,5 mcg/ml. Bei kürzeren Bebrütungszeiten stellte man Unterschiede in der Wirkung der beiden Substanzen fest.

CP - 12, 574 zeigte bei kurzen Bebrütungszeiten von 3, 6 und 12 Stunden eine vierfache Wirksamkeit gegenüber dem Metronidazol, während die Wirksamkeit nach 24 und 48 Stunden gleichgroß ist. Diese in vitro-Untersuchungen lassen darauf schließen, daß CP - 12, 574 wahrscheinlich auf Grund einer höheren Lipophilie schneller von den Trichomonaden gespei-

Pharmakodynamische Untersuchungen:

1. beide Substanzen werden in aktiver Form ausgeschieden.
2. nach Gabe von 100 mg/kg Körpergewicht wird der größte Teil innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden.
3. die im Urin ausgeschiedene Menge von CP - 12, 574 war signifikant größer, als die von Metronidazol.

Untersuchungen an Ratten und Mäusen zeigten, daß CP - 12, 574 bei akuter Anwendung praktisch untoxisch ist. Bei oraler Applikation beträgt die LD_{50} 4.000 mg/kg und bei intraperitonealer Anwendung mehr als 2300 mg/kg Körpergewicht.

Bekannte pharmakokinetische Eigenschaften beim Menschen:

1. CP - 12, 574 und Metronidazol werden beide schnell resorbiert.
2. eine einzelne Kapsel von Metronidazol (250 mg) führt zu einer Serumkonzentration von 3,5 mcg/ml, bei einer Halbwertszeit von 12 Stunden.
3. eine Einzeldosis von 125 mg CP - 12, 574 führt zu einer Serumkonzentration von 1,7 mcg/ml bei einer Halbwertszeit von 10 Stunden.
4. 15 - 20 % von CP - 12, 574 und 30 - 50 % des Metronidazols erscheinen im 24-Stundenurin als Nitroimidazolderivate. Von Metronidazol zeigt sich in gleicher Größenordnung wie die unveränderte Substanz ein größerer Metabolit im Harn, während CP - 12, 574 größtenteils unverändert im Harn erscheint.
5. von Metronidazol werden mehrere Metaboliten im menschlichen Plasma gefunden, während CP - 12, 574 in Metabolitenform nicht nachgewiesen werden konnte.
6. Im Tierversuch bei der Maus zeigen beide Substanzen ein ähnliches pharmakokinetisches Verhalten: bei haben annähernd gleiche Halbswertszeiten im Plasma und werden schnell resorbiert. Die bei der Maus beobachteten Aktivitätsunterschiede lassen sich nicht durch unterschiedliches pharmakokinetisches Verhalten erklären.

VIII. UNTERSUCHUNGSMATERIAL UND UNTERSUCHUNGSTECHNIK

Das Material zur Feststellung der Trichomonas-Erkrankung wurde in der septischen Abteilung der I. Universitäts-Frauenklinik München gewonnen. Die Erkrankung führt selten einmal zum Klinikaufenthalt der Frauen, es sei denn, daß Primärerkrankungen diesen erforderlich machen.

Von den Frauen, bei denen in den Monaten Februar bis Juni 1969 auf der septischen Station eine Trichomoniasis urogenitalis diagnostiziert wurde, wählten wir 20 Patientinnen aus. Ein positiver Schwangerschaftstest wurde ausgeschlossen, um eventuellen teratogenen Auswirkungen der Testsubstanz CP - 12, 574 vorzubeugen.

Patientinnen, die bereits mit Metronidazol (Clont^{R}) anbehandelt waren, nahmen wir nicht in den Versuch auf; ebenso wurden Trichomonasträgerinnen, die zur Zeit des Abstrichs aus der Scheide bluteten vom Versuch ausgeschlossen.

Die Diagnose sicherten wir durch den Nachweis frei beweglicher Trichomonaden unter dem Phasenkontrastmikroskop (binokulares Zeissmikroskop mit Grünfilter).

Ein Tropfen Sekret von der Portio oder aus dem hinteren Scheidengewölbe wurde mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und als Nativpräparat sofort untersucht.

Die Erreger waren leicht an ihrer Form, den lebhaft sich bewegenden Geisseln und der Sprunghaftigkeit der Bewegungen zu erkennen. Hatten die Geisseln ihre Beweglichkeit verloren, so war die Diagnose oft nur aus der Undulation der Membran zu stellen; diese stellt bei ihrer Schädigung als letzte ihre Tätigkeit ein

Zweck der Untersuchung war der Wirksamkeitsvergleich zwischen Metronidazol (Clont^{R}) und CP - 12, 574, einem Versuchspräparat der pharmazeutischen Firma Pfizer/Karlsruhe. Bei dem Versuch sollten außerdem Begleitwirkungen und toxische Wirkungen beider Substanzen verglichen werden.

Zur Behandlung kamen 20 Patientinnen mit klinisch gesicherter Trichomo-

In jedem Einzelfall fertigten wir ein Protokoll mit den üblichen Angaben über Primärerkrankungen, Krankheitsdauer, Lebensalter, Zeitdauer des Versuchs etc. an. Bestimmte klinische und Laboruntersuchungen wurden registriert. Nach der Behandlung errechneten wir die üblichen statistischen Meßgrößen: M = arithmetisches Mittel der Differenzen, die Quadratwurzel aus der Varianz (sigma) und die mittlere quadratische Streuung des Mittels um den Mittelwert ($sigma_M$) (24, 33).

Die Untersuchung führten wir als einfachen Blindversuch durch, bei dem die Erkrankten streng zufällig in 2 Gruppen aufgeteilt wurden. Je eine Gruppe von 10 Patientinnen erhielt Metronidazol (C - Gruppe) und CP - 12, 574 (A - Gruppe). Ließen sich bei einer Patientin der A - Gruppe am 6. Behandlungstag noch frei bewegliche Trichomonaden nachweisen, so wurde die Behandlung bis zum 8. Tag ausgedehnt.

Zur Behandlungskontrolle und Diagnose waren mikroskopische Untersuchungen des Vaginalsekrets auf Trichomonas urogenitalis und Candida albicans vorgesehen. Diese Untersuchungen wurden am Tag vor der Behandlung, am 4., 6. und 8. Tag durchgeführt.

Vor Behandlungsbeginn und innerhalb der ersten Woche nach Behandlungsabschluß untersuchten wir noch folgende klinisch-chemischen Werte: S.G.O.T., S.G.P.T., Serumbilirubin, Harnstoff-N, Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Differentialblutbild; außerdem führten wir eine Urinuntersuchung auf Eiweiß, reduzierende Substanzen und Porphobilinogen und mikroskopische Untersuchungen des Sediments durch.

IX. ÜBER DIE DURCHFÜHRUNG DER BEHANDLUNG

Die Behandlung wurde wie oben angegeben als einfacher Blindversuch durchgeführt. Patientinnen der Gruppe A erhielten 5 Tage lang 2 Kapseln CP - 12, 574 zu 125 mg. Im Falle, daß bei einer Patientin dieser Gruppe die Untersuchung des Vaginalsekrets am 6. Tag nach Behandlungsbeginn noch positiv ausfiel, dehnten wir die Therapie mit dem gleichen Mittel auf 7 Tage aus. Danach gingen wir im Falle eines Mißerfolges auf ein bewährtes Arzneimittel über (Clont^R).

Patientinnen der Gruppe C (Metronidazol = Clont^{R}) verabreichten wir 7 Tage lang täglich 3 mal 2 Kapseln zu 125 mg. Beide Substanzen wurden in unserer Versuchsanordnung nur oral und nicht zusätzlich lokal appliziert.

Tabelle I

Übersicht über die Primärerkrankung	Zahl
Adnexitis unilateralis	8
Adnexitis bilateralis	3
Abortus incompletus	3
postoperative Sekundärheilung	2
Condylomata acuminata	1
Endometritis tuberculosa	1
Bartholinitis	1
Gonorrhoe	1
Summe:	20

Die Primärerkrankungen und weitere Krankheiten, die erst während des Klinikaufenthaltes zusätzlich diagnostiziert wurden, bewirkten schon vor Behandlungsbeginn in einigen Fällen pathologische Werte der klinisch-chemischen Blut- und Serumuntersuchungen (siehe Kasuistik).

Das Durchschnittsalter der Patientinnen betrug 28 Jahre. Von den 20 Kranken besaßen 15 die deutsche Staatsangehörigkeit, 5 waren Ausländerinnen, 12 waren verheiratet und 8 ledig.

Übersicht über das Alter gibt die Tabelle II, über den Schweregrad der Erkrankung die Tabelle III.

Tabelle II (Alterstabelle)

Alter in Jahren	Anzahl
17 - 20	2
21 - 25	6
26 - 30	6
31 - 35	3
36 - 40	2
41 - 45	-
46 - 50	1
Summe:	20

Tabelle III (Schweregrad der Trichomonadenkolpitis)

Schweregrad	Summe
leicht	3
mittel	11
schwer	6
Summe:	20

Definition:

leicht: vereinzelt Trichomonaden leichte Leukorrhoe, kein wesentlicher Juckreiz.

mittel: viele Trichomonaden, mäßige Leukorrhoe, Pruritus

schwer: massenhaft Trichomonaden, starker Juckreiz, massiver Ausfluß.

X. KASUISTIK

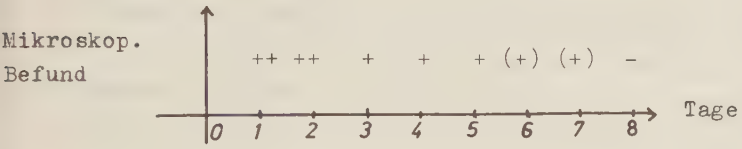
Fall (1) Metronidazol (Clont^{R})

E.S., Türkin, verheiratet, geboren 10.1.1947, eingeliefert wegen bilateraler Adnexitis und Endometritis post abrasionem. Bei der Erstuntersuchung Trichomonaden positiv (++).

Erbverhältnisse unauffällig, frühere Krankheiten und Kinderkrankheiten nicht bekannt, 1959 Tonsillektomie.

Gynäkologische Anamnese: keine Aborte, Geburten: 1965 männliches 8-Monatskind, nach einem Monat verstorben, 1966 weibliches 7-Monatskind, gesund.

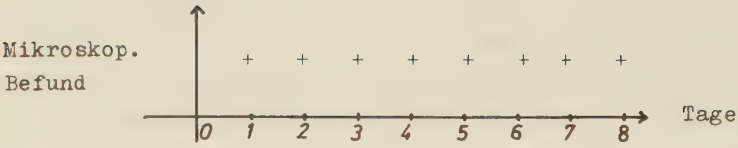
Jetzige Vorgeschichte: starke Schmerzen im rechten Unterbauch und in der Inguinalgegend. Bei der internen Untersuchung fielen eine trockene Bronchitis und stark geschwollene Lymphknoten in der Hals- und Inguinal- sowie Axillargegend auf. Vor Beginn der Behandlung wurde eine Lymphozytose mit 60 % Lymphozyten registriert, dazu kamen: S.G.O.T. 18 mU/ml, S.G.P.T. 19 mU/ml und ein Gesamtbilirubin von 1,3 mg/100 ml Serum. Nach der Behandlung waren S.G.O.T. und S.G.P.T. auf 74 mU/ml und 95 mU/ml angestiegen. Es wurde erneut ein Differentialblutbild angefertigt. Die sogenannten "Lymphozyten" wurden als Mononucleosezellen identifiziert.



Klinischer Verlauf: Metronidazol wurde anfangs gut vertragen, am 5. Tag Auftreten stärkster Übelkeit mit anschließendem Erbrechen, dann Abflauen der Sensationen. Die anfangs mittelstarke Trichomoniasis besserte sich schnell unter der Behandlung: am 6. Tag noch vereinzelt Trichomonaden, am 8. Tag war die Patientin trichomonadennegativ. Toxische Wirkungen: hohe Transaminasenwerte (Mononucleose?). Patientin wurde zur weiteren Abklärung in die Medizinische Klinik überwiesen.

Fall (2) CP - 12, 574 (einziger Mißerfolg der A - Gruppe)

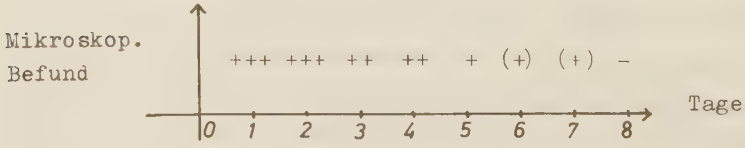
A.S., verheiratet, geboren 2.7.1944, Hebammenschülerin.
Diagnose: Endometritis post partum praemat. Erbverhältnisse unauffällig.
Frühere Krankheiten: Scharlach, Masern, Ren mobilis, Appendektomie 1958.
Gynäkologische Anamnese: Aborte ∅, Geburten: 1962 Steisslage männlich, 1969 komplizierte männliche Frühgeburt im 7. SSM.
Jetzige Vorgeschichte: Gebärmutterhals blieb nach der Geburt offen, anhaltende Blutungen, Fieber, starke Schmerzen. Trichomonaden positiv (+).



Klinischer Verlauf: die leichte Trichomoniasis zeigte kein Ansprechen auf CP - 12, 574, am 4., 6. und 8. Tag waren mikroskopisch noch bewegliche Trichomonaden nachzuweisen. Eine bewußte Verweigerung des Präparats war nicht sicher auszuschließen. Wir gaben der Patientin, die auf eigenen Wunsch am 10.Tag die Klinik verließ, eine Originalpackung Clont^{R} zur häuslichen Therapie mit.

Fall (3) Metronidazol (Clont^{R})

H.R., verheiratet, geboren 11.9.1942, Diagnose: Endometritis tuberculosa. Erbverhältnisse unauffällig. Frühere Krankheiten: 1968 Mumps. Gynäkologische Anamnese: Aborte $\emptyset$, Geburten: 1964 normale Geburt eines Mädchens. Jetzige Vorgeschichte: seit der Geburt des Kindes unregelmäßige Periode mit starken und schmerzhaften Blutungen. Trichomonaden positiv (+++),klinisch-chemische Untersuchung ohne pathologischen Befund.



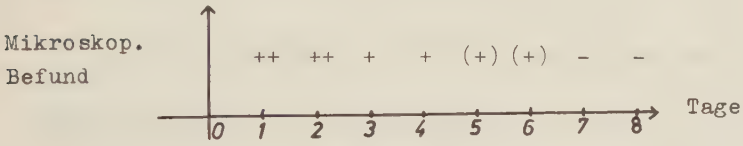
Klinischer Verlauf: die schwere Trichokolpitis zeigte unter der Behandlung am 4. Tag noch viele, am 6. Tag vereinzelt Trichomonaden. Am 8. Tag waren mikroskopisch keine beweglichen Trichomonaden mehr nachzuweisen. Das Präparat wurde gut vertragen; über Nebenwirkungen wurde nicht geklagt.

Fall (4) CP - 12, 574

S.E., geb. 18.11.1950, ledig, Diagnose: akute Kolpitis mit parametraner Beteiligung bei Adnexitis links, Erbverhältnisse unauffällig, frühere Krankheiten: Masern.

Gynäkologische Anamnese: keine Aborte und Geburten.

Jetzige Vorgeschichte: starke Zwischenblutungen, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen. Mittelstarke Trichomonadenkolpitis (++).



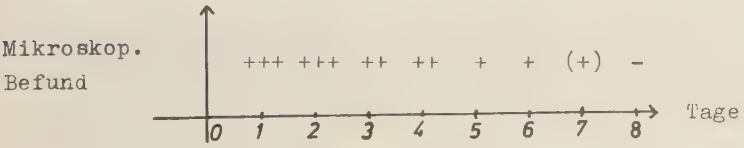
Klinischer Verlauf: interner und klinisch-chemischer Befund unauffällig, am 3. Tag mäßig viele, am 5. Tag vereinzelte Trichomonaden, am 8. Tag keine beweglichen Parasiten nachweisbar. Am 3. Tag Auftreten eines symmetrischen, kleinmakulösen Exanthems an Unterarmen und Händen. Calcistinsalbe und -ampulle brachten den Ausschlag innerhalb von 5 Tagen zum Verschwinden.

Fall (5) Metronidazol (Clont^{R})

E.E., ledig, geb. 17.10.1951, Diagnose: große Bartholinitiszyste rechts, chronische Gonorrhoe. Erbverhältnisse: Vater an Kehlkopfkrebs gestorben, sonst unauffällig. Frühere Krankheiten: Mumps, Keuchhusten, Scharlach, Masern. 1961 Tonsillektomie, 1963 Appendektomie. Gynäkologische Anamnese: keine Aborte, keine Geburten.

Jetzige Vorgeschichte: starke Schmerzen durch rechtssitzende Bartholinitiszyste. Positive Trichomonaden: (+++)

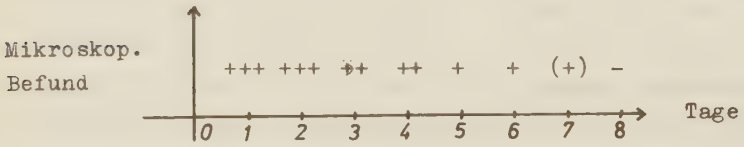
Interne Untersuchung: Psoriasis vulgaris, klinisch-chemisch: unauffällig.



Klinischer Verlauf: massive Trichokolpitis, die sich unter der Behandlung schnell besserte. Am 4. und 6. Tag noch bewegliche Trichomonaden nachweisbar, am 8. Behandlungstag negativ. Über Nebenwirkungen wurde nicht berichtet

Fall (6) CP - 12, 574

C.S., verheiratet, geboren 11.1.1939, Diagnose: LWS-Syndrom, schwere Trichomonadenkolpitis (+++). Erbverhältnisse: unauffällig. Frühere Krankheiten nicht bekannt.
Gynäkologische Anamnese: Geburten: 1964 weibliche Spontangeburt, gesund.
Aborte: 1967 mens II.
Jetzige Vorgeschichte: leichte Zwischenblutungen, dünner milchig-weißer Ausfluß, starke Kreuzschmerzen.

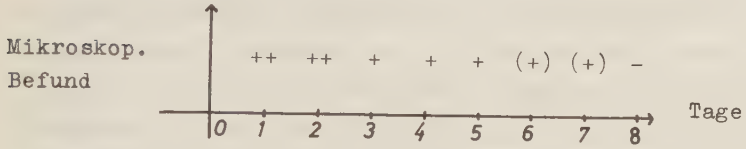


Klinischer Verlauf: interne und klinisch-chemische Untersuchung unauffällig. Mikroskopisch: am 4. Tag noch viele, am 6. Tag vereinzelt Trichomonaden, am 8. Tag keine beweglichen Trichomonaden nachweisbar. Das Präparat CP - 12, 574 wurde sehr gut vertragen.

Fall (7) Metronidazol (Clont^{R})

W.L., verheiratet, geboren 9.7.1932, Diagnose: Abortus incompletus 26. SSW, mittelstarke Trichomonadenkolpitis. Familienanamnese: Ehemann 1961 offene Lungentuberkulose, ausgeheilt. Frühere Krankheiten: Mumps, Masern, Keuchhusten, 1 959 Mastitis, Appendektomie, 1963 Abrasio wegen einer starken Blutung.
Gynäkologische Anamnese: Aborte $\emptyset$, Geburten: 1959 und 1960 normal verlaufend, beide männlich.

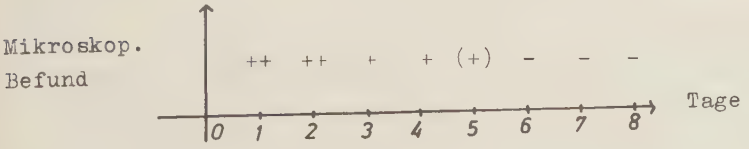
Jetzige Anamnese: Anfang Mai 1969 Auftreten von starken Zwischenblutungen, stationäre Einweisung durch Hausarzt. Nachweis einer mittelstarken Trichomonadenkolpitis (++).



Klinischer Verlauf: interne und klinisch-chemische untersuchung unauffällig. Unter der Metronidazolbehandlung Rückbildung aller Kolpitissymptone ohne Anzeichen von Nebenwirkungen seitens des Präparats. Mikroskopisch: Positiver Trichomonadennachweis am 4. und 6. Tag. Am 8. Tag waren keine frei beweglichen Parasiten mehr nachweisbar.

Fall (8) CP - 12, 574

C.P., ledig, geboren 30.9.1943, Diagnose: Condylomata acuminata, mittelstarke Trichomonadenkolpitis. Erbverhältnisse unauffällig, frühere Krankheiten: nichts bekannt.
Gynäkologische Anamnese: Aborte ∅, Geburten ∅.
Jetzige Vorgeschichte: Patientin gibt an, die Condylomata zwei Monate vorher das erste Mal beobachtet zu haben. Sie klagte über dünnen weißen Fluor und Juckreiz.

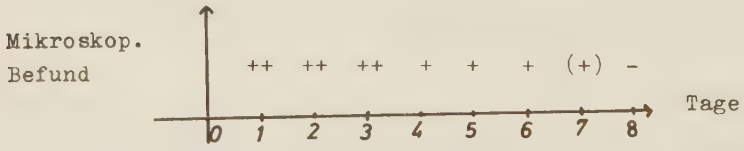


Klinischer Verlauf: interne und klinisch-chemische Untersuchung ohne pathologischen Befund. Am 4. Tag waren mikroskopisch noch sicher bewegliche Trichomonaden nachweisbar. Am 6. Behandlungstag verlief die Untersuchung

negativ, ebenso die Kontrolluntersuchung am 8. Tag. Unter der Therapie wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Fall (9) Metronidazol (Clont^{R})

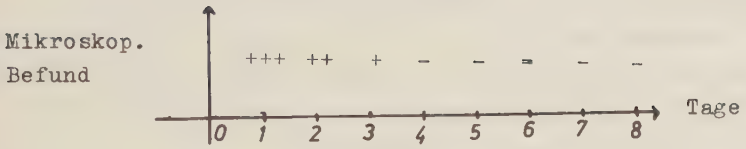
R.G., verheiratet, geboren 21.11.1947, Diagnose: Adnexitis bilateralis, mittelstarke Trichomonadenkolpitis. Familienanamnese: Großvater mütterlicherseits leidet an starker Hirnarteriosklerose sonst unauffällig. Frühere Krankheiten: Masern, Mumps, Keuchhusten und Scharlach.
Gynäkologische Anamnese: Aborte ∅, Geburten: 1967 weibliche Spontangeburt, lebt und ist gesund. 1968 weibliche Spontangeburt, lebt und ist gesund.
Jetzige Vorgeschichte: seit etwa 4 Wochen starke, stechende Schmerzen im Unterleib verbunden mit gelblichem Ausfluß.



Klinischer Verlauf: bei der internen Untersuchung fiel eine Belastungsdyspnoe auf, dazu wurden starke Varizen an beiden Unterschenkeln festgestellt. Klinisch-chemische Untersuchung unauffällig. Am 4. und 6. Behandlungstag mit Metronidazol war der Nachweis auf Trichomonaden noch positiv, am 8.Tag waren frei bewegliche Parasiten nicht mehr nachzuweisen. Die Patientin wußte über Nebenwirkungen nichts zu berichten.

Fall (10) CP - 12, 574

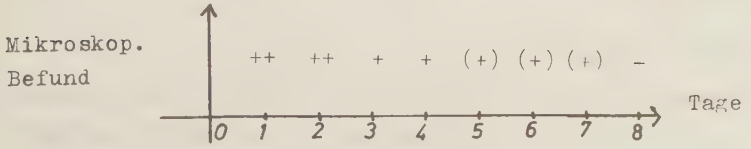
K.G., ledig, geboren 31.12.1945, Diagnose: Adnexitis rechts, Gonorrhoe, Trichomonadenkolpitis. Erbverhältnisse unauffällig. Frühere Krankheiten: Masern, Mumps, Scharlach, 1959 Appendektomie, 1968 Cholezystitis.
Gynäkologische Anamnese: Aborte ∅, Geburten ∅.
Jetzige Vorgeschichte: nach neunwöchiger Amenorrhoe traten krampfartige Schmerzen im rechten Unterbauch auf mit halbtägiger heftiger Blutung. Ein-



Klinischer Verlauf: klinisch-chemische Untersuchung o.B., interne Untersuchung: mäßige Belastungsdyspnoe, cardiale Ödeme, sonst unauffällig. Am 4. Behandlungstag mit CP - 12, 574 waren keine Trichomonaden nachzuweisen Die Kontrolluntersuchungen am 6. und 8. Tag erbrachten ebenfalls ein negatives Ergebnis. Es wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

Fall (11) Metronidazol (Clont^{R})

S.H., verheiratet, geboren 14.5.1942, Diagnose: Abortus incompletus febrilis, mittelstarke Trichomonadenkolpitis. Erbverhältnisse: ein Onkel mütterlichseits mit Diabetes. Frühere Krankheiten: Masern, mit 5 Jahren Nasenpolypen, 1955 Nierenkoliken.
Gynäkologische Anamnese: Aborte ∅, Geburten: 1968 mens VII, in der Kinderklinik verstorben.
Jetzige Vorgeschichte: am 16. Juni 1969 Blutungen mit Schüttelfrost, zwei Tage darauf Fruchtabgang.



Klinischer Verlauf: klinisch-chemische Untersuchung unauffällig. Behandlung der Trichomonadenkolpitis mit Clont^{R} führte am 8. Tag zur völligen Heilung. Am 4. und 6. Tag waren mikroskopisch noch bewegliche Flagellaten nachzuweisen. Über Nebenwirkungen wurde nicht geklagt.

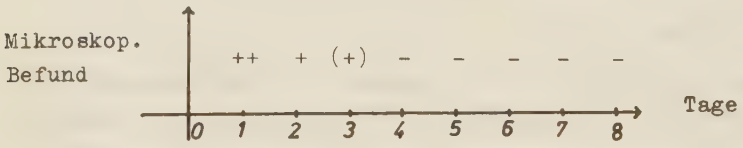
Fall (12) CP - 12, 574

B.G., ledig, geboren 29.10.1947, Diagnose: unilaterale Adnexitis links, mittelstarke Trichomonadenkolpitis.

Erbverhältnisse: unauffällig; frühere Krankheiten: Masern, Keuchhusten, 1959 Appendektomie, 1964 Tonsillektomie.

Gynäkologische Anamnese: Aborte ∅, Geburten: ∅.

Jetzige Beschwerden: Patientin erkrankte 14 Tage vor der Aufnahme in die Klinik an einer Grippe während der Periode. Da die Schmerzen zunahmen, suchte sie einen Facharzt auf, der eine Eierstockentzündung feststellte. Interne Untersuchung unauffällig.



Klinischer Verlauf: Die Patientin sprach auf das neue Präparat sehr gut an. Nach dem 4. Behandlungstag waren bereits keine frei beweglichen Trichomonaden mehr festzustellen. Auch die Kontrolluntersuchungen am 6. und 8. Tag erbrachten ein negatives Ergebnis. Klinisch-chemische Untersuchung zeigte ebenfalls keine pathologischen Befunde. Die Patientin beobachtete keine subjektiven Nebenwirkungen.

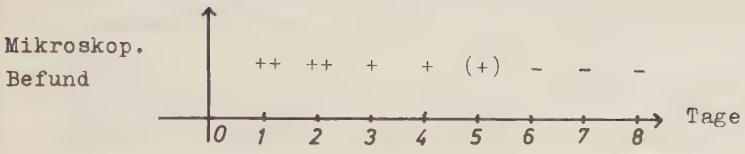
Fall (13) Metronidazol (Clont^{R})

R.I., ledig, geboren 3.9.1940, Diagnose: akute Salpingitis beiderseits, mittelstarke Trichomonadenkolpitis. Familienanamnese: Großvater litt an Altersdiabetes.

Frühere Krankheiten: Masern, Mumps, Keuchhusten, Scharlach, 1949 Tonsillektomie, 1963 Gastritis, 1964 Hepatitis, 1966 Paratyphus in Spanien, im selben Jahr Appendektomie.

Gynäkologische Anamnese: Aborte ∅, Geburten ∅.

Jetzige Vorgeschichte: Oligomenorrhoe, heftige Schmerzen in der Nabelge-



Klinischer Verlauf: interne und klinisch-chemische Untersuchung unauffällig. Trichomonadennachweis am 4. Tag der Behandlung noch positiv, am 6. Tage negativ; auch die Kontrolluntersuchung am 8. Tag erbrachte ein negatives Ergebnis. Es wurde nicht über Nebenwirkungen berichtet.

Fall (14) CP - 12, 574

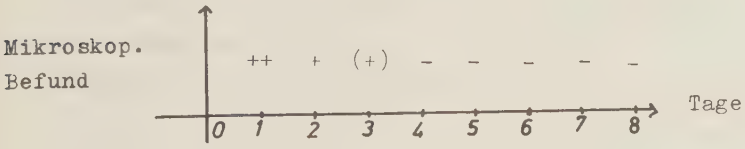
S.A., verheiratet, geboren 29.1.1937, Diagnose: sekundäre Heilung nach Sectio, mittelstarke Trichomoniasis.

Erbverhältnisse: Bruder leidet an Diabetes.

Frühere Krankheiten: Scharlach, Masern, Mumps, 1966 Appendektomie, im gleichen Jahr Nierenbeckenentzündung.

Gynäkologische Anamnese: Aborte: 1963 weibliche Totgeburt in mens VII. Geburten: 1957 und 1962 weibliche Spontangeburten, 1964 männliche Geburt mit Sectio.

Jetzige Beschwerden: gelegentlich starken weißlichen Fluor, zur Zeit o.B., da die Patientin noch die Lochien hat.



Klinischer Verlauf: interne und klinisch-chemische Untersuchung unauffällig. Der Nachweis lebender Trichomonaden war bereits am 4. Behandlungstag

nicht mehr zu erbringen. Die Kontrolluntersuchungen am 6. und 8. Tag zeigten ebenfalls ein negatives Ergebnis. Über Nebenwirkungen wurde nicht berichtet.

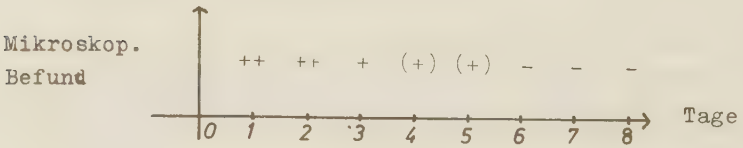
Fall (15) Metronidazol (Clont^{R})

R.O., verheiratet, geboren 11.11.1932, Diagnose: Abortus incompletus, Trichomonadenkolpitis.

Familienanamnese: Vater an Magencarcinom gestorben, sonst keine Auffälligkeit. Frühere Krankheiten: Appendektomie 1940, Tonsillektomie 1964, Adnexitis 1963.

Gynäkologische Anamnese: 7 Aborte, Geburten ∅.

Jetzige Vorgeschichte: Auftreten starker Blutungen, Patientin wird in bewußtlosem Zustand in die Klinik eingeliefert. Interne Untersuchung: beiderseits submandibuläre Lymphknotenschwellungen, leichte Cyanose, linkes Nierenlager druckschmerzempfindlich. Trichomonaden: positiv.

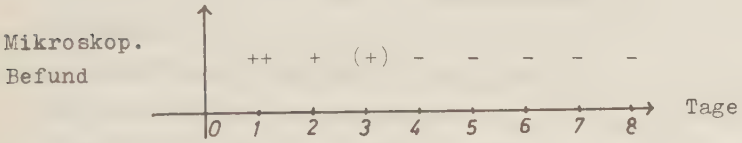


Klinischer Verlauf: klinisch-chemische Untersuchung unauffällig. Die Patientin, die mit Metronidazol behandelt wurde, sprach auf das Präparat gut an. Am 4. Tag war die mikroskopische Untersuchung auf Trichomonaden noch positiv. Bereits am 6. Tag und bei der Kontrolluntersuchung am 8. Tag waren keine frei beweglichen Trichomonaden nachzuweisen. Sehr gute Verträglichkeit; über Nebenwirkungen wurde nicht geklagt.

Fall (16) CP - 12, 574

K.E., verheiratet, geboren 5.4.1939, Diagnose: unilaterale Adnexitis links, indurierende Lungentuberkulose links, Trichomoniasis, Zustand nach Hepatitis.

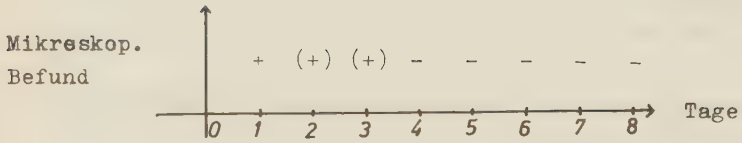
Erbverhältnisse: unauffällig; frühere Krankheiten: 1960 Appendektomie, anschließend Pneumonie.
Gynäkologische Anamnese: Aborte: ∅, Geburten: 1965 Spontangeburt weiblich.
Jetzige Vorgeschichte: starke Schmerzen im Unterbauch links. Interner Befund: Varicosis am Oberschenkel rechts und an beiden Unterschenkeln. Leicht vergrößerte Struma.



Klinischer Verlauf: klinisch-chemische Untersuchung unauffällig; die mittelstarke Trichomoniasis sprach auf das Prüfpräparat sehr gut an. Bereits am 4. Behandlungstag waren bei der mikroskopischen Untersuchung keine frei beweglichen Trichomonaden nachzuweisen. Die Kontrolluntersuchungen am 6. und 8. Tag erbrachten ebenfalls ein negatives Ergebnis. Über Nebenwirkungen wurde nicht berichtet.

Fall (17) Metronidazol (Clont^{R})

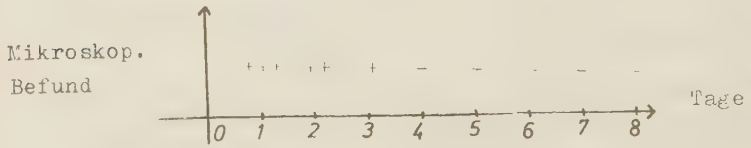
P.E., verheiratet, geboren 29.4.1935, Diagnose: Zustand nach Salpingo-Oophoritis, Trichomonadenkolpitis.
Erbverhältnisse unauffällig; frühere Krankheiten: Masern, Mumps, Scharlach, Keuchhusten, 1965 Cystitis.
Gynäkologische Anamnese: Aborte: ∅, Geburten: 1965 und 1968 Spontangeburten, weiblich.
Jetzige Vorgeschichte: starke wehenartige Schmerzen, die die stationäre Einweisung erforderlich machten. Die Patientin klagte über weißlichen Fluor und Juckreiz.
Interner Befund und klinisch-chemische Untersuchung unauffällig.



Klinischer Verlauf: anfangs viele bewegliche Trichomonaden, am 2. Behandlungstag noch ein bewegliches nachweisbar. Am 4., 6. und 8. Behandlungstag waren lebende Parasiten mikroskopisch nicht mehr nachweisbar. Das Präparat wurde von der Patientin gut vertragen. Am 3. Behandlungstag klagte die Patientin über leichte gastrointestinale Beschwerden, die aber ohne Therapie am 5. Tag verschwanden.

Fall (18) CP - 12, 574

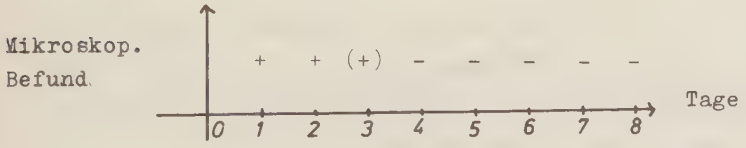
R.M., verheiratet, geboren 19.10.1920, Diagnose: sekundäre Heilung nach Pereyra-Operation. Trichomoniasis.
Erbverhältnisse: unauffällig; frühere Krankheiten: Masern, häufige Cystitiden, 1956 Scheidenplastik in der I. Frauenklinik, München.
Gynäkologische Anamnese: Aborte: ein Abort 1944 mit Abrasio,
Geburten: ∅.
Jetzige Vorgeschichte: Eiterung der Operationswunde, starker weißer Fluor.
Interne Untersuchung: starke Adipositas, Hyperhidrosis, ausgeprägte Varicosis an beiden Unterschenkeln.



Klinischer Verlauf: Schwerste Trichomonadenkolpitis mit Brennen und Juckreiz. Die Beschwerden gingen am 3. Tag zurück. Die chronisch rezidivierende Trichomoniasis dieser Patientin sprach auf das Prüfpräparat sehr gut an. Am 4. Tag waren keine frei beweglichen Trichomonaden nachzuweisen. Die Kontrolluntersuchungen am 6. und 8. Tag erbrachten ebenfalls ein negatives Ergebnis. Über Nebenwirkungen wurde nicht berichtet.

Fall (19) Metronidazol (Clont^{R})

W.I., ledig, geboren am 15.4.1943, Diagnose: Adnexitis beiderseits, Trichomonadenkolpitis.
Erbverhältnisse: unauffällig; frühere Krankheiten: Masern, Keuchhusten, sonst angeblich immer gesund gewesen.
Gynäkologische Anamnese: Aborte ∅, Geburten ∅.
Jetzige Vorgeschichte: starker, weißer Fluor und Juckreiz, starke Schmerzen beiderseits im Unterbauch führten zur stationären Einweisung.

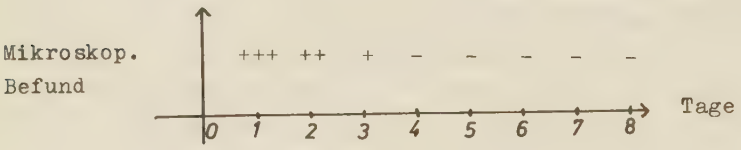


Klinischer Verlauf: Interne und klinisch-chemische Untersuchung ohne pathologischen Befund. Sehr gutes Ansprechen der Trichomonadenkolpitis auf Metronidazol. Am 4. Behandlungstag waren keine Trichomonaden mehr nachzuweisen. Die Kontrolluntersuchungen am 6. und 8. Tag erbrachten ein negatives Ergebnis. Die Verträglichkeit des Präparats war wie in den vorangegangenen Fällen gut. An zwei Tagen wurde während der Therapie über leichte Übelkeit geklagt und zwar am 3. und 4. Behandlungstag. Andere Arzneimittel wurden während dieser Zeit nicht eingenommen.

Fall (20) CP - 12, 574

S.E., ledig, geboren 11.3.1934, Diagnose: Rezidiv eines Adnextumors links, Trichomonadenkolpitis.

Erbverhältnisse unauffällig; frühere Krankheiten: 1948 Malaria, 1956 Operation eines Unterleibtumors, 1959 Operation einer Ovarialzyste links; 1966 Entfernung von Blasenpapillomen und Appendektomie, 1964 Tonsillektomie. 1957 und 1959 Ausschälung von Bartholinitiszysten.
Gynäkologische Anamnese: Aborte ∅, Geburten ∅.
Jetzige Vorgeschichte: starke, intermittierende Schmerzen im linken Unterbauch mit Ausstrahlung in den Rücken. Seit 20 Jahren teils klaren, teils weißlichen Fluor. Interne Untersuchung: knapp erbsengroße Lymphknoten am Hals beiderseits, Druckschmerz im rechten Oberbauch, Leber palpabel, etwas druckschmerzhaft; sonstiger Befund unauffällig.



Klinischer Verlauf: Anfangs massenhaft frei bewegliche Trichomonaden, deren Nachweis bereits am 4. Behandlungstag mit CP - 12, 574 nicht mehr zu erbringen war. Die Kontrolluntersuchung am 6. und 8. Tag erbrachten ebenfalls mikroskopisch ein negatives Ergebnis.
Die Verträglichkeit des Präparats war sehr gut, auch bei gleichzeitiger Verabreichung von Phenylbutazon konnten keine Nebenwirkungen beobachtet werden.

XI. DISKUSSION

Tabelle IV gibt Auskunft über die Anzahl der geheilten Patientinnen in Abhängigkeit von der Dauer der Behandlungstage. Auf den Versager der CP - 12, 574 wurde im Fall (2) der Kasuistik eingegangen. Ob ein echter Versager vorliegt ist nicht sicher festzustellen. Eine bewußte Verweigerung des Präparats kann in diesem Falle angenommen werden.

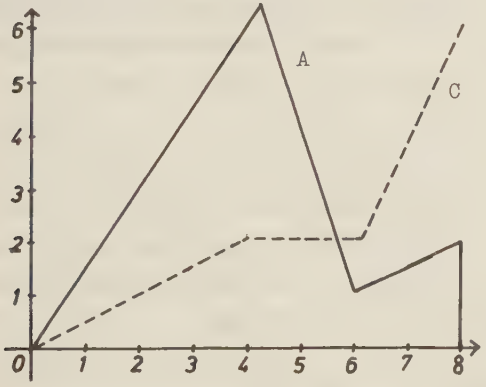
Tabelle IV

Trichomonadenfrei:

Gruppe:	A	C
0	1	0
I	2	6
II	1	2
III	6	2
Summe:	10	10

0 = trichomonadenpositiv am 8. Behandlungstag
I = trichomonadennegativ am 8. Behandlungstag
II = trichomonadennegativ am 6. Behandlungstag
III = trichomonadennegativ am 4. Behandlungstag

GRAPHIK:



A = CP-12,574
C = Metronidazol

Anzahl der geheilten Patientinnen in Abhängigkeit von der Zeit (in Tagen)

Die Tabelle zeigt, daß 6 von 10 Patientinnen der CP - 12, 574 Gruppe nach 4 Behandlungstagen bereits trichomonadenfrei waren, gegenüber 2 Patientinnen der Metronidazolgruppe. Übereinstimmung in der Anzahl der geheilten Patienten ergibt sich, abgesehen von dem Versagerfall nach dem 8. Behandlungstag. Statistisch konnte eine Überlegenheit des CP - 12, 574 gegenüber Metronidazol (Clont^{R}) nicht gesichert werden.

Nebenwirkungen ernsterer Art konnten in beiden Versuchsgruppen nicht registriert werden. Insgesamt wurde in jeder Gruppe je dreimal über Beschwerden geklagt. In der CP - 12, 574 Gruppe wurde zweimal über leichte gastrointestinale Beschwerden geklagt mit Übelkeit und Erbrechen, einmal wurde ein Arzneimittelexanthem gesehen. In der Metronidazolgruppe wurde dreimal über leichtere gastrointestinale Symptome berichtet. Diese zwangen jedoch niemals zum Abbruch der Therapie.

In dem obengenannten Fall trat nach fünftägiger Behandlung mit CP - 12, 574 ein feinfleckiges Exanthem verbunden mit Juckreiz im Bereich beider Unterarme und Handrücken auf, mit Anstieg der Eosinophilen auf 4 %. Unter entsprechender Behandlung mit Antihistaminika konnten die genannten Erscheinungen zum Verschwinden gebracht werden.

Das Exanthem konnte nicht sicher auf die Substanz CP - 12, 574 zurückgeführt werden. Die Patientin wurde ursprünglich wegen unilateraler akuter Adnexitis links in der Klinik aufgenommen und deshalb neben der bestehenden Trichomonadenkolpitis mit Tanderil (Phenylbutazonderivat) behandelt. Die häufiger auftretenden allergischen Symptome bei Behandlungen mit diesen Substanzen gelten klinisch als gesichert und könnten in diesem Fall diskutiert werden. Inwieweit dem CP - 12, 574 allergisierende Eigenschaften zukommen, wäre durch eine breitangelegt klinische Untersuchung zu eruieren. Auf jeden Fall traten bei 4 weiteren Patientinnen, die neben CP - 12, 574 mit Tanderil behandelt wurden, keine Nebenwirkungen auf. Daneben traten auch keine Interferenzen mit verschiedenen Antibiotika (Sigma-Oleandomycin, Rondomycin, Refobacin und Vibramycin), Decortilen und Tuberculostatica (Myambutol, Neoteben) im Zusammenhang mit CP - 12, 574 auf.

Eine statistisch gesicherte Differenz zwischen beiden Versuchsreihen bezogen auf die Nebenwirkungen liegt nicht vor, da sowohl unter der CP - 12, 574- wie Metronidazol-Therapie dieselbe Zahl von unerwünschten Begleitwirkungen beobachtet wurde.

Es ist bekannt, daß einige Äthylsulfone, zum Beispiel Trional und Sulfonal eine akute Porphyrie hervorrufen können.

Da auch CP - 12, 574 die Äthylsulfon-Gruppe enthält, führten wir den Schwarz-Watson-Test zum Nachweis eventueller Porphyrine im Harn durch.

Wir fanden weder in der CP - 12, 574- noch in der Metronidazol-Gruppe einen positiven Befund. Auch die übrigen Harnwerte, wie Sedimentsbestandteile, Kristalle, Zylinder, Leukozyten und Erythrozyten zeigten keinen auffälligen Befund.

Die Tabellen V_a und V_b geben Aufschluß über die statistisch errechneten Wert von Blutbild und Serumwerten unter der Metronidazol- und CP - 12, 574 - Therapie.

Die hohen Transaminasenwerte einer Patientin der Metronidazolgruppe, die an einer infektiösen Mononucleose erkrankt war, bedingen die ebenfalls hohen Sigmawerte von 15, 17 für S.G.O.T. und 19,9 für S.G.P.T. (Fall 1 der Kasuistik).

Auch der hohe Sigma-Wert der Lymphozyten erklärt sich durch denselben Krankheitsfall.

Es zeigten sich keine pathologischen Laborbefunde, die ursächlich mit den Substanzen Metronidazol (Clont^{R}) und CP - 12, 574 in Zusammenhang gebracht werden konnten.

Tabelle V_a

CP - 12, 574 - Therapie

	N	M	sigma	sigma M
Hämoglobin	10	±0,05	± 1,29 g %	± 0,408 g %
Hämatokrit	10	±0,3	± 4,3 Vol. %	± 1,36 Vol. %
Erythrozyten	10	$-0,11. 10^6$	± $5438.10^2/\mu l$	± $1719.10^2/\mu l$
Thrombozyten	10	$+4,6. 10^3$	± $54,1. 10^3/\mu l$	± $17,11. 10^3/\mu l$
Leukozyten	10	$-2,03. 10^3$	± 2854 / µl	± 902 / µl
DIFFERENTIALBLUTBILD				
Basophile L.	10	+0,1	-	-
Eosinophile	10	-0,1	± 1,815	± 0,574
Neutrophile	10			
Jugendliche	10	-0,1	-	-
stabkernige	10	+0,1	± 1,455	± 0,46
segmentkernige	10	-0,3	± 3,91	± 1,236
Lymphozyten	10	-0,1	± 3,97	± 1,255
Monozyten	10	+0,4	± 1,92	± 0,607
SERUMWERTE				
S.G.O.T.	10	-1,49	± 3,92	± 1,24 mU/ml
S G.P.T.	10	-0,04	± 5,38	± 1,70 mU/ml
Bilirubin	10	+0,07	± 0,3	± 0,095 mg/100 ml
Harnstoff-N	10	±0	± 4,92	± 1,556 mg/100 ml

N = Anzahl der Fälle

M = arithmetisches Mittel der Differenzen

sigma = Quadratwurzel der Varianz

sigma M = mittlere quadratische Streuung des Mittels um den Mittelwert

Tabelle V_b

Metronidazol-Therapie (Clont^R)

	N	M	sigma	sigma M
Hämoglobin	10	- 0,04	± 1,32	± 0,417 g %
Hämatokrit	10	+ 0,1	± 4,27	± 1,35 Vol. %
Erythrozyten	10	$0,032.10^6$	$\pm 3477.10^2$	$\pm 1099.10^2/\mu l$
Thrombozyten	10	$+ 2,58.10^3$	$\pm 57,55.10^3$	$\pm 18,2.10^3/\mu l$
Leukozyten	10	$- 3,58.10^3$	± 5128	± 1622 / µl
DIFFERENTIALBLUTBILD				
Basophile L.	10	- 0,1	± -	-
Eosinophile	10	- 0,6	± 2693	± 0,852
Neutrophile	10	-		
Jugendliche	10	- 0,1		
stabkernige	10	+ 0,2	± 1,595	± 0,504
segmentkernige	10	- 0,4	± 14,01	± 4,43
Lymphozyten	10	+ 2,4	± 14,62	± 4,623
Monozyten	10	- 0,7	± 1,422	± 0,45
SERUMWERTE				
S.G.O.T.	10	+ 3,73	± 15,17	± 4,797 mU/ml
S.G.P.T.	10	+ 4,94	± 19,90	± 6,293 mU/ml
Bilirubin	10	- 0,04	± 0,278	± 0,087 mg/100 ml
Harnstoff-N	10	- 0,4	± 4,42	± 1,398 mg/100 ml

N = Anzahl der Fälle

M = arithmetisches Mittel der Differenzen

sigma = Quadratwurzel der Varianz

sigma M = mittlere quadratische Streuung des Mittels um den Mittelwert

XII. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird berichtet über die Infektion mit Trichomonas urogenitalis und ihre Behandlung mit einer neuen trichomonaziden Substanz CP - 12, 574 (Versuchsnummer der pharmazeutischen Firma Pfizer/Karlsruhe).

Es handelt sich um Äthyl 2- (2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl) äthyl sulfon.

Im einfachen Blindversuch wurde die Wirkung von 2 mal 125 mg CP - 12, 574 und 3 mal täglich 2 Kapseln Metronidazol (Clont^{R}) zu 125 mg bei 20 ausgesuchten Patientinnen mit klinisch gesicherter Trichomoniasis urogenitalis verglichen. Es wurde nur oral appliziert.

Bei statistisch nicht gesicherter, klinisch-therapeutisch augenscheinlicher Überlegenheit des CP - 12, 574 (6 Heilungen nach 4 Tagen, gegenüber 2 Heilungen mit Metronidazol nach 4 Tagen), hielten sich die unerwünschten Nebenwirkungen die Waage (jeweils 3 Fälle).

Inwieweit das neue Präparat das altbewährte Metronidazol (Clont^{R}) in der Behandlung der Trichomoniasis urogenitalis ergänzen oder gar ersetzen wird, müßte die weitere klinische Erprobung in breit angelegten Untersuchungen in den Frauenkliniken zeigen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BAUER, H.: Zur Behandlung der urogenitalen Trichomonasis bei Männern und Frauen mit "Bayer 5360".
Zbl. Gynäk. 74, (1952) 246
Zbl. Gynäk. 75, (1953) 102
Zbl. Gynäk. 82, (1960) 1625

2. BAUER, O.: Die Behandlung der Trichomonasis der Frau mit Clont^{R}.
Med. Klin. 56, (1961) 1051

3. BEDOYA, J.M.: Trichomonasis sexual humana.
Gynéc. Prat. 8, (1957) 413
Geburtsh. u. Frauenheilk. 18, (1958) 989

4. BERNARD, J.: 1. Europäisches Symposium über Trichomonaden-Infektionen Reims 1957.
Compt. rend. soc. franc. Gynéc. 28, (1958) 159.

5. BLAND, P.B., GOLDSTEIN, L.,u. WENRICH, D.H.: Trichomonas vaginitis in pregnancy. A clinical and pathological entity.
Surg. Gynéc. a. Obst. 53, (1931) 759

6. CUCKLER, A.C.: Antibiotics and Chemotherapy. 5, (1955) 540

7. DONNE, M.A.: Animalcules observés dans les matiéres purulentes et le produit des sécrétions des organes génitaus del homme et de la femme.
Compt. rend. Acad. Sci. 3, (1836) 385

8. DRAZANCIC, A.: Trichomoniasis vaginalis und Portioveränderungen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 29, (1969) 914

9. DYROFF, R. u. MICHALZIK, K.: Untersuchungen über die Biologie von Trichomonas vaginalis.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 14, (1951) 36

10. EHRENBERG, C.G.: Die Infusionsthierchen als vollkommene Organismen. Leipzig, L. Voss, (1838)

11. FEGERL, H.: Trichomoniasis urogenitalis. Wien. med. Wschr. 120, (1970) 133

12. FEO, L.G.: Les Infestations A Trichomonas. Masson & Cie., Paris (1957) 261

13. FILHO, J.A.: Les Infestations A Trichomonas. Masson & Cie., Paris (1957) 29

14. GAUDEFROY, M.: Les Infestations A Trichomonas. Masson & Cie., Paris (1957) 34

15. GURNEE, W.S.: Trichomonas vaginalis. Am. J. Surg., 33 (1936) 500

16. HAUSCHILD, F.: Einführung in die Pharmakologie und Toxikologie. Barth-Verlag, Leipzig 2.Auflage S. 20 (1965)

17. HIRSCH, H.A. u. Behandlung der Trichomoniasis mit Metronidazol unter Ausschluß der Reinfektionsmöglichkeit. Zbl. Gynäk. 84, (1962) 1367

18. HOEHNE, O.: Trichomonas vaginalis als häufigster Erreger einer typischen Colpitis purulenta. Zbl. Gynäk. 40, (1916) 4

19. HOFMANN, D. u. Untersuchungen über die pathogene Bedeutung der weiblichen Urogenitaltrichomoniasis, speziell über die Beeinflussung der Fertilität. Arch. Gynäk. 203, (1966) 1

20. HOLTORFF, J.: Untersuchungen zur Frage der Symptomatik der trichomonasinfizierten Frau. Zbl. Gynäk. 83, (1961) 725

Kriterien für die Ausheilung einer urogenitalen

21. KEUTEL, H.: Perorale Behandlung der Trichomonasis beider Geschlechter mit Clont^{R} (Bayer 5360). Med. Welt, 11, (1960) 2171

22. KORTE, W.: Untersuchungen bei Trichomonasis vaginalis. Arch. Gynäk. 189, (1957) 407
Die Infektion des Menschen mit Trichomonas vaginalis Donné, Habilitationsschrift, Med. Fak. Univ. Bonn 1962
Klinische Trichomonadenprobleme. Zbl. Gynäk. 89, (1967) 105

23. KOSTIE, P.: Die Bedeutung der Trichomonadeninfektion bei der Sterilität. Zbl. Gynäk. 90, (1968) 46

24. MARTINI, A.: Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung, Springer-Verlag, Berlin 1953

25. MARTIUS, H.: Lehrbuch der Gynäkologie, S. 55, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1965)

26. MICHALZIK, K.: Zur Färbung von Trichomonas vaginalis und anderen Bestandteilen des Vaginalinhaltes. Dermat. Wschr. 37, (1957) 999

27. MLEZIVA, J. u. BONDA, J.: Die Wirkung von Metronidazol auf die entzündlichen Veränderungen bei Trichomonadenvaginitis. Zbl. Gynäk. 90, (1968) 425

28. PEREZ, M.L. u. BLANCHARD, O.B.: Les Infestations A Trichomonas. Masson & Cie., Paris (1957) 15

29. PETER, R.: Les Infestations A Trichomonas. Masson & Cie., Paris (1957) 155

30. PRAETORIUS, M.: Die Trichomoniasis in urologischer Sicht. Med. Klinik 56, (1961) 1049
Über die Rolle des Mannes bei Verbreitung und Rückfall der Trichomoniasis. Geburtsh.u.Frauenheilk. 23, (1963) 399

31. PREISSLER, H.: Zur Therapie der Urogenital-trichomonasis. Geburtsh. u. Frauenheilk. 21, (1961) 791

32. PSCHYREMBEL, W.: Wörterbuch der Medizin, Walter Degruyter-Verlag u. Co., 158.-250. Auflage Berlin (1969) S. 1231

33. REICH, Th.: Idee und Praxis der medizinischen Statistik. 1. Auflage, Verlag Hans Huber, Bern, S. 34

34. REPLOH, H. u. OTTE, H.J.: Die Flagellaten des Menschen aus Med. Mikrobiologie, Fischer-Verlag, Stuttgart, 2. Auflage, S. 431 (1965)

35. RÖCKL, H.: Behandlungsergebnisse mit dem Imidazolderivat Clont^{R} bei der Trichomonasis des Menschen. Dtsch. med. Wschr. 86, (1961) 1130

36. RODECURT, M.: Ist Trichomonas pathogen oder nicht? Zbl. Gynäk. 74, (1952) 1056

37. SANDS, R.X.: Pregnancy, trichomoniasis, and metronidazole. Amer. J. Obstetr. Gynéc. 94, (1966) 350

38. SCHWARTZ, J.: Über Tricofuron. Amer. J. Obstr. Gynéc. 7, (1956) 312

39. SOREL, C.: Les Urétrites Non Gonococciques. Masson & Cie., Paris (1957) 16

40. SPITZBART, H.: Ist Paromomycin zur Behandlung der Trichomonadeninfektion bei der Frau geeignet? Zbl. Gynäk. 88, (1966) 563

41. SZELL, I. u. TRAUB, A.: Die Rolle der Trichomoniasis in der Entstehung der Praeblastomatosen der Portio uteri. Zbl. Gynäk. 89, (1967) 312

42. TODOROFF, K.: Die Trichomonadenurethritis. Zbl. Gynäk. 90, (1968) 907

43. TOTH, B. u. Die Rolle der urogenitalen Trichomonase in der Entstehung von Veränderungen des Portioepithels. Zbl. Gynäk. 91, (1969) 547

44. TRUSSELL, R.E.: Trichomonasis vaginalis and Trichomoniasis. Charles C. Theomas Publ. Springfield / Illinois (1949)

Herrn Privatdozenten Dr. Hans Ludwig möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas, seine freundlichen Anregungen und Hinweise und sein stets hilfsbereites Entgegenkommen ganz besonders danken.

LEBENSLAUF

Am 8. März 1944 wurde ich, Rolf Hilgart, als Sohn des Studiendirektors Alois Hilgart und seiner Ehefrau Gertraud, geb. Müller, in Breslau geboren.

In den Jahren 1950 - 1957 besuchte ich die Volksschule in Altenburg, Betzdorf und Espelkamp. Vom April 1957 bis Februar 1963 war ich Schüler des Söderblom-Gymnasiums, vormals Evangelische Aufbauschule, in Espelkamp, das ich mit dem Reifezeugnis am 20. Februar 1963 verließ. Vom April 1963 bis April 1965 absolvierte ich ein zweijähriges pharmazeutisches Praktikum, das ich mit dem pharmazeutischen Vorexamen in Detmold abschloß. Zum Herbstsemester 1965/66 begann ich an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Medizinstudium, dessen erster Abschnitt mit dem Bestehen des Physikums im April 1968 endete. Die klinischen Semester studierte ich ebenfalls an der Universität München. Am 18. Juni 1971 bestand ich mein medizinisches Staatsexamen.